



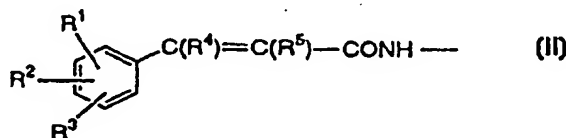
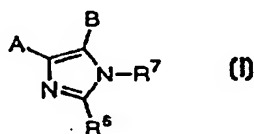
PCT

特許力条約に基づいて公開された発出願

(51) 国際特許分類6 C07D 233/64, 233/90, A61K 31/415		A1	(11) 国際公開番号 WO97/31900
			(43) 国際公開日 1997年9月4日 (04.09.97)
(21) 国際出願番号 PCT/JP97/00533			
(22) 国際出願日 1997年2月26日 (26.02.97)			
(30) 優先権データ 特願平8/82966 1996年2月29日 (29.02.96) JP 特願平8/354237 1996年11月28日 (28.11.96) JP 特願平8/354238 1996年11月28日 (28.11.96) JP			
(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) キッセイ薬品工業株式会社 (KISSEI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP] 〒399 長野県松本市芳野19番48号 Nagano, (JP)			
(72) 発明者 ; および			
(75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ) 原田 弘 (HARADA, Hiromu) [JP/JP] 〒399-74 長野県東筑摩郡四賀村中川8054 Nagano, (JP) 草間 寛 (KUSAMA, Hiroshi) [JP/JP] 〒399 長野県松本市寿台2-8-13 Nagano, (JP) 野中義功 (NONAKA, Yoshinori) [JP/JP] 〒399-82 長野県南安曇郡豊科町大字豊科4951-2 フレグランス花みずき C-202 Nagano, (JP)			
		矢崎敏和 (YAZAKI, Toshikazu) [JP/JP] 〒399-83 長野県南安曇郡穂高町有明5944-95 Nagano, (JP) 鎌田晃爾 (KAMATA, Koji) [JP/JP] 〒390 長野県松本市大字島内4363-1 フレグランスメロディ A101 Nagano, (JP) 布袋之彦 (HOTEL, Yukihiko) [JP/JP] 〒399-83 長野県南安曇郡穂高町大字有明2105-387 コーポ山地205号 Nagano, (JP) 河西 深 (KASAI, Kiyoshi) [JP/JP] 〒399-83 長野県南安曇郡穂高町大字柏原4509 キッセイ 第三青友寮 Nagano, (JP)	
		(81) 指定国 AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ARIPO特許 (GH, KE, LS, MW, SD, SZ, UG), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).	
		添付公開書類 国際調査報告書	

(54) Title: IMIDAZOLE DERIVATIVES AND VASCULAR WALL THICKENING INHIBITOR

(54) 発明の名称 イミダゾール誘導体および血管壁肥厚抑制剤

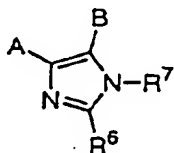


(57) Abstract

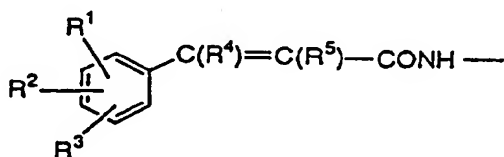
Imidazole derivatives represented by general formula (I) and pharmacologically acceptable salts thereof wherein one of A and B represents a group represented by general formula (II) and the other represents a carbamoyl group, having the activity of inhibiting an excessive growth of intimal cells, and being useful as a vascular wall thickening inhibitor.

(57) 要約

本発明は、血管内膜細胞の過剰増殖抑制作用を有し、血管壁肥厚抑制剤として有用な、一般式



[式中の A および B は、どちらか一方が一般式



で表される基であり、他方がカルバモイル基である] で表されるイミダゾール誘導体およびそれらの薬理的に許容される塩に関するものであり、血管内膜細胞過剰増殖に起因する疾患の予防または治療に有用である。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願をパンフレット第一頁にPCT加盟国を特定するために使用されるコード

AL	アルバニア	EE	エストニア	LR	リベリア	RU	ロシア連邦
AM	アルメニア	ES	スペイン	LS	レソト	SE	スウェーデン
AT	オーストリア	FI	フィンランド	LT	リトアニア	SG	シンガポール
AU	オーストラリア	FR	フランス	LU	ルクセンブルグ	SK	スロバキア共和国
AZ	アゼルバイジャン	GB	ガブリリス	LV	ラトヴィア	SN	セネガル
BB	バルバドス	GE	グルジア	MC	モナコ	SZ	ス威士ランド
BE	ベルギー	GR	ギリシャ	MD	モルドバ	TD	チャド
BG	ブルガリア	GN	ギニア	MG	マダガスカル	TG	トーゴ
BR	ブラジル	GU	ギニアビサウ	MK	マケドニア	TM	トルクメニスタン
CA	カナダ	HN	ホンジュラス	ML	マリ	TR	トルコ
CC	ココス（パーム）	IE	アイルランド	MN	モンゴル	TT	トリニダード・トバゴ
CH	スイス	IT	イタリア	MR	モーリタニア	TA	タイ
CI	コートジボワール	JP	日本	MW	マラウイ	UG	ウガンダ
CK	クック	KE	ケニア	MX	メキシコ	US	米国
CN	中国	KR	大韓民国	NL	オランダ	UZ	ウズベキスタン共和国
DE	ドイツ	KZ	カザフスタン	NO	ノルウェー	VN	ベトナム
DK	デンマーク	LI	リヒテンシュタイン	NZ	ニュージーランド	YU	ユーゴスラビア
		LK	スリランカ	PT	ポルトガル		
				RO	ルーマニア		

明 細 書

イミダゾール誘導体および血管壁肥厚抑制剤

5 技 術 分 野

本発明は、血管内膜細胞の過剰増殖抑制作用を有し、医薬品として有用なイミダゾール誘導体に関するものである。

技 術 背 景

10 血管壁への脂質の蓄積や血管内膜における細胞増殖、さらにはコラーゲンの蓄積等の進展により動脈硬化が進行し、血管壁が肥厚化または閉塞をきたす。このような状態を放置しておく、と、狭心症、心筋梗塞や脳梗塞等の重篤な事態を招く危険性がある。現在、このような動脈硬化によって招来される血管壁の肥厚化または閉塞を抑制する薬剤は未だ開発されていない。

15 例えば、狭心症や心筋梗塞の治療には外科的なA-Cバイパス術が施されていたが、近年、治療方法としての簡便さから経皮的冠動脈形成術（percutaneous transluminal coronary angioplasty、以下PTCAという）、狭窄部位の病変組織を選択的に切削するDCA（directional coronary atherectomy）やステントの血管内留置等の血管再建術が大いに普及し、臨床的に施行されている。

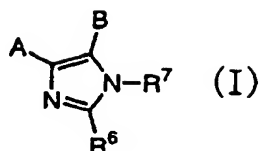
20 ところが、PTCAにおいてはバルーンカテーテルの挿入により損傷を受けた部位で血管平滑筋の異常増殖等の原因により血管壁の肥厚化が再度起きるため、術後の再狭窄の発症率は30～40%と高く、またDCAやステントの血管内留置の場合もPTCAと同様な再狭窄が惹起されることより、上記血管再建術においても大きな課題が残存している。

25 更に、近年、食生活の変化等の要因により、動脈の狭窄を呈する患者が増加傾向にあり、またPTCAやDCA等の施行頻度も増加しつつあることより、血管内膜の異常増殖を顕著に抑制し、心臓、脳等の各種臓器の動脈、細動脈、特に冠状動脈の血管壁の肥厚化に対して優れた効果を示す薬剤の開発が大いに囑望されている。

発 明 の 開 示

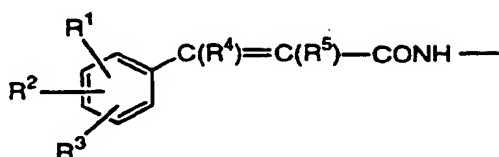
本発明の化合物は、一般式

5



〔式中のAおよびBは、どちらか一方が一般式

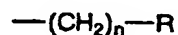
10



15

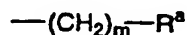
（式中のR¹は水素原子、ハロゲン原子、水酸基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ヒドロキシ低級アルコキシ基、シクロアルキルアルコキシ基、アラルキルオキシ基、低級アシル基、モノまたはジ低級アルキル置換アミノ基または低級アルコキシカルボニル基であり、R²およびR³は同じでも異なってもよく、それぞれ水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、シクロアルキルアルコキシ基またはアラルキルオキシ基であり、R⁴およびR⁵は同じでも異なってもよく、それぞれ水素原子または低級アルキル基である）で表される基であり、他方が置換基として、一般式

20



25

（式中のRは水酸基、アミノ基、モノまたはジ低級アルキル置換アミノ基であり、nは2～6の整数である）で表される基またはテトラゾリル基を有していてもよいカルバモイル基であり、R⁶は水素原子、低級アルキル基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基または置換基として、一般式



（式中のR⁶は水酸基、アミノ基、モノまたはジ低級アルキル置換アミノ基であり、mは2～6の整数である）で表される基を有していてもよいカルバモイル基

であり、 R^7 は水素原子または置換基としてカルボキシル基または低級アルコキシカルボニル基を有していてもよい低級アルキル基である〕で表されるイミダゾール誘導体およびそれらの薬理的に許容される塩に関するものである。

5 本発明は前記一般式 (I) で表されるイミダゾール誘導体又はそれらの薬理的に許容される塩からなる医薬に関するものである。

本発明は前記一般式 (I) で表されるイミダゾール誘導体又はそれらの薬理的に許容される塩を有効成分として含有する血管壁肥厚抑制剤に関するものである。

10 本発明は前記一般式 (I) で表されるイミダゾール誘導体又はそれらの薬理的に許容される塩を投与することによる血管内膜細胞過剰増殖に起因する疾患の予防または治療方法に関するものである。

本発明は血管内膜細胞過剰増殖に起因する疾患の予防または治療用の製剤の製造のための前記一般式 (I) で表されるイミダゾール誘導体又はそれらの薬理的に許容される塩の使用に関するものである。

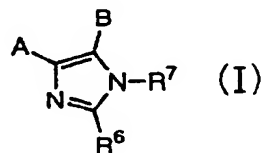
15 更に、本発明は前記一般式 (I) で表されるイミダゾール誘導体又はそれらの薬理的に許容される塩の血管壁肥厚抑制剤としての使用に関するものである。

発明を実施するための最良の形態

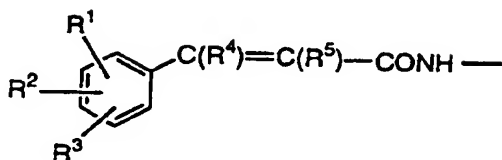
20 本発明者らは、血管内膜細胞の異常増殖に対して抑制効果を示す化合物を見出すべく鋭意研究した結果、前記一般式 (I) で表されるある種のイミダゾール誘導体が、優れた血管平滑筋細胞の増殖抑制活性等を有し、血管壁肥厚抑制剤として有用であるという知見を得、本発明を成すに至った。

すなわち、本発明は、血管内膜細胞の過剰増殖抑制作用を有し、血管壁肥厚抑制剤として有用な、一般式

25



〔式中の A および B は、どちらか一方が一般式



5

（式中の R^1 は水素原子、ハロゲン原子、水酸基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ヒドロキシ低級アルコキシ基、シクロアルキルアルコキシ基、アラルキルオキシ基、低級アシル基、モノまたはジ低級アルキル置換アミノ基または低級アルコキシカルボニル基であり、 R^2 および R^3 は同じでも異なってもよく、それぞれ水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、シクロアルキルアルコキシ基またはアラルキルオキシ基であり、 R^4 および R^5 は同じでも異なってもよく、それぞれ水素原子または低級アルキル基である）で表される基であり、他方が置換基として、一般式

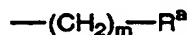
10



15

（式中の R は水酸基、アミノ基、モノまたはジ低級アルキル置換アミノ基であり、 n は 2 ～ 6 の整数である）で表される基またはテトラゾリル基を有していてもよいカルバモイル基であり、 R^6 は水素原子、低級アルキル基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基または置換基として、一般式

20



25

（式中の R^4 は水酸基、アミノ基、モノまたはジ低級アルキル置換アミノ基であり、 m は 2 ～ 6 の整数である）で表される基を有していてもよいカルバモイル基であり、 R^7 は水素原子または置換基としてカルボキシ基または低級アルコキシカルボニル基を有していてもよい低級アルキル基である〕で表されるイミダゾール誘導体およびそれらの薬理的に許容される塩に関するものであり、血管内膜細胞過剰増殖に起因する疾患の予防または治療に有用である。

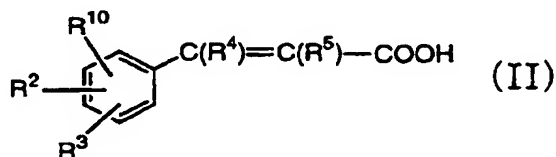
ここで、本発明の前記一般式（I）で表される化合物において、低級アルキル基とは、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブ

チル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、
 ネオペンチル基、*tert*-ペンチル基、ヘキシル基等の炭素数1～6の直鎖
 状または枝分かれ状のアルキル基をいい、低級アルコキシ基とは、メトキシ基、
 エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、
 5 *sec*-ブトキシ基、*tert*-ブトキシ基、ペンチルオキシ基、イソペンチル
 オキシ基、ネオペンチルオキシ基、*tert*-ペンチルオキシ基、ヘキシルオキ
 シ基等の炭素数1～6の直鎖状または枝分かれ状のアルコキシ基をいう。アラル
 キルオキシ基とは、フェニル基、ナフチル基等の芳香族炭化水素基で置換された
 前記低級アルコキシ基をいい、シクロアルキルアルコキシ基とは3～7員環の環
 10 状アルキル基で置換された前記低級アルコキシ基をいう。ハロゲン原子とはフッ
 素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子をいい、低級アシル基とは、アセチル
 基、プロピオニル基、ブチリル基等の直鎖状または枝分かれ状のアルキル基を有
 する炭素数2～7のアルキルカルボニル基をいう。また、モノまたはジ低級アル
 キル置換アミノ基とは、前記低級アルキル基でモノ置換されたアミノ基または同
 15 種または異種の前記低級アルキル基でジ置換されたアミノ基をいう。

本発明の前記一般式(I)で表される化合物は、例えば、以下のようにして製
 造することができる。

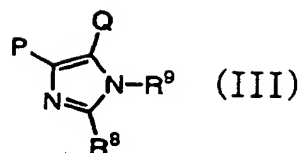
すなわち、本発明の前記一般式(I)で表される化合物は、一般式

20

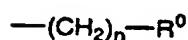


25

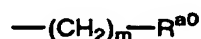
(式中のR¹⁰は水素原子、ハロゲン原子、保護基を有する水酸基、低級アルキル
 基、低級アルコキシ基、保護基を有するヒドロキシ低級アルコキシ基、シクロア
 ルキルアルコキシ基、アラルキルオキシ基、低級アシル基、保護基を有するモノ
 25 低級アルキル置換アミノ基、ジ低級アルキル置換アミノ基または低級アルコキシ
 カルボニル基であり、R²、R³、R⁴およびR⁵は前記と同じ意味をもつ)で
 表されるケイ皮酸誘導体またはその酸ハライド、活性エステル等の反応性官能的
 誘導体と、一般式



- 5 (式中のPおよびQは、どちらか一方がアミノ基であり、他方が置換基として、一般式

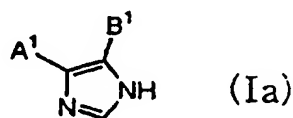


- 10 (式中の R^0 は水酸基、保護基を有するアミノ基、保護基を有するモノ低級アルキル置換アミノ基またはジ低級アルキル置換アミノ基であり、 n は2～6の整数である)で表される基またはテトラゾリル基を有していてもよいカルバモイル基であり、 R^8 は水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル基または置換基として、一般式

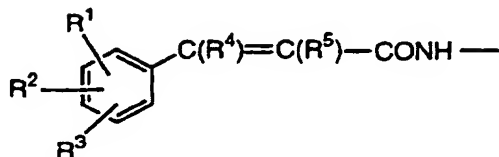


- 15 (式中の R^{00} は水酸基、保護基を有するアミノ基、保護基を有するモノ低級アルキル置換アミノ基またはジ低級アルキル置換アミノ基であり、 m は2～6の整数である)で表される基を有していてもよいカルバモイル基であり、 R^9 は水素原子または置換基として低級アルコキシカルボニル基を有していてもよい低級アル
- 20 キル基である)で表されるアミノイミダゾール誘導体とを、不活性溶媒中、塩基の存在下、脱水剤または縮合剤の存在下または非存在下に反応させ、所望によりアルキルハライドを用いてイミダゾール環の環内窒素原子にアルキル基を導入し、必要に応じ常法に従い保護基を除去した後、所望により加水分解、アミド化を行うことにより製造することができる。

- 25 また、本発明の前記一般式(I)で表される化合物の中、一般式

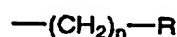


〔式中の A^1 および B^1 は、どちらか一方が一般式



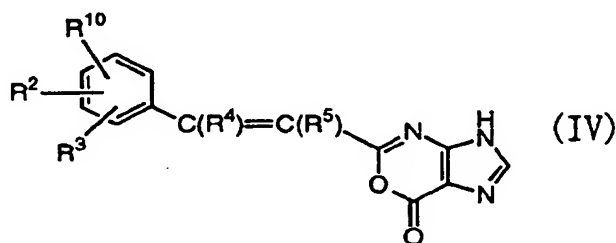
5

(式中の R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 は前記と同じ意味をもつ) で表される基であり、他方が置換基として、一般式



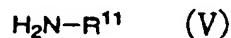
10

(式中の R および n は前記と同じ意味をもつ) で表される基またはテトラゾリル基を有するカルバモイル基である) で表されるイミダゾール誘導体は、一般式



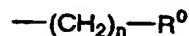
15

(式中の R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 および R^{10} は前記と同じ意味をもつ) で表される化合物と、一般式



20

〔式中の R^{11} は一般式



25

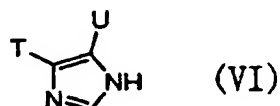
(式中の R^0 および n は前記と同じ意味をもつ) で表される基またはテトラゾリル基である) で表されるアミン化合物とを、不活性溶媒中で反応させ、必要に応じ、常法に従い保護基を除去することにより製造することができる。

前記製造方法において原料物質として用いられる前記一般式 (I I) および (V) で表される化合物は、市販品として購入するか、文献記載の公知の方法またはそれと類似の方法により製造することができる。

前記製造方法において原料物質として用いられる前記一般式 (III) で表される化合物は、市販品として購入するか、文献記載の公知の方法またはそれと類似の方法により製造することができる (J. Am. Chem. Soc., 74 巻, 2892~2894 ページ (1952 年)、Tetrahedron, 42 巻, 10 号, 2625~2634 ページ (1986 年) 等)。

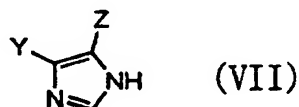
前記製造方法において原料物質として用いられる前記一般式 (IV) で表される化合物は、前記一般式 (I) で表されるケイ皮酸誘導体またはその酸ハライド、活性エステル等の反応性官能的誘導体と、一般式

10



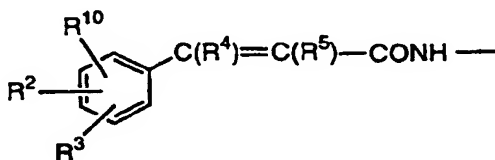
(式中の T および U は、どちらか一方がアミノ基であり、他方が低級アルコシカルボニル基である) で表されるアミノイミダゾール誘導体とを、不活性溶媒中、塩基の存在下、脱水剤または縮合剤の存在下または非存在下に反応させ、エステル基を加水分解してカルボキシル基に変換して、一般式

15



20

(式中の Y および Z は、どちらか一方が一般式



25

(式中の R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 および R^{10} は前記と同じ意味をもつ) で表される基であり、他方がカルボキシル基である) で表されるイミダゾールカルボン酸誘導体を得た後、不活性溶媒中、無水酢酸等の脱水剤または縮合剤の存在下に閉環させるか、加熱下に脱水閉環させることにより製造することができる。

前記製造方法において用いられる前記一般式 (V I) で表される化合物は、文献記載の公知の方法またはそれと類似の方法により製造することができる (J. Chem. Soc., 1071~1074 ページ (1949 年)、J. Chem. Soc. Perkin Trans. I, 2310~2315 ページ (1980 年) 等)。

本発明の前記一般式 (I) で表されるイミダゾール誘導体は、常法により、その薬理学的に許容される塩とすることができる。このような塩としては、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などの鉱酸との酸付加塩、ギ酸、酢酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、プロピオン酸、クエン酸、コハク酸、酒石酸、フマル酸、酪酸、シュウ酸、マロン酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、炭酸、グルタミン酸、アスパラギン酸等の有機酸との酸付加塩、リジン、アルギニン等の有機アミンとの塩、ナトリウム塩、カリウム塩等の無機塩基との塩を挙げることができる。

また、本発明の前記一般式 (I) で表される化合物には、水和物やエタノール等の医薬品として許容される溶媒との溶媒和物も含まれる。

本発明の前記一般式 (I) で表される化合物は、不飽和結合を有するため 2 つの幾何異性体が存在するが、本発明においてはシス体 (Z 体) の化合物またはトランス体 (E 体) の化合物のいずれの化合物を使用してもよい。

本発明の前記一般式 (I) で表される化合物のうち、不斉炭素原子を有する化合物には R 配置および S 配置の 2 つの光学異性体が存在するが、本発明においてはいずれの光学異性体を使用してもよく、それらの光学異性体の混合物であっても構わない。

また、本発明の前記一般式 (I) で表される化合物において、R' は水素原子が好ましい。

本発明の前記一般式 (I) で表される化合物は、自然発症高血圧ラットの胸部大動脈血管平滑筋細胞を用いた *in vitro* の細胞増殖抑制試験において、非常に強力な血管平滑筋増殖抑制作用を有するものである。例えば、(E)-5-(4)-(3, 4, 5-トリメトキシシンナモイルアミノ)イミダゾール-4-(5)-カルボキサミド塩酸塩は 46 μ M の濃度、(E)-4-(5)-カルバモイ

ル-5(4)-(3, 4, 5-トリメトキシシンナモイルアミノ)イミダゾール-2-カルボン酸エチル塩酸塩は9 μ Mの濃度、(E)-N-(2-ヒドロキシエチル)-5(4)-(3, 4, 5-トリメトキシシンナモイルアミノ)イミダゾール-4(5)-カルボキサミドは20 μ Mの濃度でそれぞれ血管平滑筋の増殖を50%阻害する活性を示した。

このように、本発明の前記一般式(I)で表される化合物およびそれらの薬理的に許容される塩は優れた血管内膜細胞過剰増殖に対する阻害活性を有するものであり、血管壁肥厚抑制剤として非常に有用な化合物である。

従って、本発明の前記一般式(I)で表される化合物は、例えば、PTCA後の冠動脈の再狭窄、DCA後の再狭窄、ステントの血管内留置後の再狭窄、自家血管および人工血管移植後の再狭窄、動脈硬化症等の血管内膜細胞過剰増殖に起因する疾患に有効である。

本発明の前記一般式(I)で表される化合物は、安全性の高い化合物であり、例えば、マウスを用いた急性毒性試験において、(E)-5(4)-(3, 4, 5-トリメトキシシンナモイルアミノ)イミダゾール-4(5)-カルボキサミド塩酸塩は2000 mg/kgの単回投与においても死亡例は認められず、特に異常も観察されなかった。

本発明の前記一般式(I)で表されるイミダゾール誘導体およびそれらの薬理的に許容される塩を実際の治療に用いる場合、適当な医薬品組成物、例えば、錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤、注射剤などとして経口的あるいは非経口的に投与される。これらの医薬品組成物は一般の調剤において行われる製剤学的方法により、通常用いられている製剤用の担体や賦形剤、その他の添加剤を用いることにより調製することができる。

その投与量は対象となる患者の性別、年齢、体重、症状の度合いなどによって適宜決定されるが、経口投与の場合、概ね成人1日当たり0.1~1000 mg、非経口投与の場合、概ね成人1日当たり0.01~100 mgの範囲内で、一回または数回に分けて投与される。

実施例

本発明の内容を以下の参考例、実施例および処方例でさらに詳細に説明するが、本発明はその内容に限定されるものではない。

5 参考例 1

(E) - 3 - エトキシケイ皮酸

(E) - 3 - ヒドロキシケイ皮酸 (500mg) の N, N - ジメチルホルムアミド溶液 (6 ml) に炭酸カリウム (1.16g) およびヨウ化エチル (1.31g) を加え、60℃で3時間撹拌した後、反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を1規定塩酸、1規定水酸化ナトリウム水溶液および水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し結晶を得た。結晶をエタノール (6 ml) に溶解し、2規定水酸化ナトリウム水溶液 (3 ml) を加え、室温で17時間撹拌した。減圧下に溶媒を留去し、残渣を水に溶かし、水層をジエチルエーテルで洗浄した。水層を2規定塩酸を用いて酸性にし、析出物をろ取した後、水で洗
10 15 浄し、(E) - 3 - エトキシケイ皮酸 (375mg) を得た。

¹H - NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm :

1.44 (t, J=7.0Hz, 3H), 4.07 (q, J=7.0Hz, 2H), 6.44 (d, J=16.0Hz, 1H), 6.9 - 7.4 (m, 4H), 7.75 (d, J=16.0Hz, 1H)

20 参考例 2

(E) - 3, 5 - ジメトキシ - 4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) ケイ皮酸

3, 5 - ジメトキシ - 4 - ヒドロキシケイ皮酸 (2.0 g) および炭酸カリウム (9.86 g) をアルゴン雰囲気下、N, N - ジメチルホルムアミド (50ml) 中、室温撹拌下にジシクロヘキシル - 18 - クラウン - 6 - エーテル (50mg) および2
25 - ブロモエタノール (8.92 g) を加えた。混合物を60℃で18時間反応させた後、水を加え酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下に留去して得られた油状物質 (1.06 g) を塩化メチレン (5 ml) に溶解した後、2規定水酸化ナトリウム水溶液 (20ml) を加え室温で3時間撹拌した。反応液を塩化メチレンで洗浄した後、濃塩酸で中和し、酢酸エチルで抽出した。有機

層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下に留去して、白色固体の
(E) - 3, 5 - ジメトキシ - 4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) ケイ皮酸 (369
mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm :

5 3.70-3.80 (m, 2H), 3.91 (s, 6H), 4.15-4.25 (m, 2H), 6.37 (d, $J=15.9\text{Hz}$,
1H), 6.80 (s, 2H), 7.71 (d, $J=15.9\text{Hz}$, 1H)

参考例 3

(E) - 4 - (2 - アセトキシエトキシ) - 3, 5 - ジメトキシケイ皮酸

10 (E) - 3, 5 - ジメトキシ - 4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) ケイ皮酸 (
363.8mg) のピリジン(10ml)溶液に無水酢酸 (369ml) を加え、室温で24時間
反応させた。反応液に水を加え、1.5時間攪拌した後、酢酸エチルで抽出した
。有機層を1規定塩酸および水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した
。溶媒を減圧下に留去して、白色固体の (E) - 4 - (2 - アセトキシエトキシ)
15) - 3, 5 - ジメトキシケイ皮酸(360.2mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm :

2.09 (s, 3H), 3.88 (s, 6H), 4.20-4.40 (m, 4H), 6.36 (d, $J=15.9\text{Hz}$, 1H),
6.77 (s, 2H), 7.70 (d, $J=15.9\text{Hz}$, 1H)

20 参考例 4

参考例 3 と同様の方法で以下の化合物を合成した。

(E) - 4 - アセトキシケイ皮酸

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm :

25 2.32 (s, 3H), 6.41 (d, $J=16.0\text{Hz}$, 1H), 7.15 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 7.58 (d, $J=$
8.6Hz, 2H), 7.77 (d, $J=16.0\text{Hz}$, 1H)

(E) - 3 - アセトキシケイ皮酸

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm :

2.33 (s, 3H), 6.45 (d, $J=16.0\text{Hz}$, 1H), 7.1-7.5 (m, 4H), 7.75(d, $J=16.0\text{Hz}$,

1H)

4-アセトキシ-3, 5-ジメトキシケイ皮酸

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm :

5 2.36 (s, 3H), 3.87 (s, 6H), 6.47 (d, $J=15.8\text{Hz}$, 1H), 6.82 (s, 2H), 7.79 (d, $J=15.8\text{Hz}$, 1H)

参考例 5

(E)-3, 4, 5-トリメトキシケイ皮酸クロリド

10 3, 4, 5-トリメトキシケイ皮酸 (10.0 g) および塩化チオニル (6.1 ml) のトルエン (100 ml) 溶液に N, N-ジメチルホルムアミド (0.1 ml) を加え、80°C で 3 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣にヘキサンを加えた後、不溶物をろ取り、(E)-3, 4, 5-トリメトキシケイ皮酸クロリド (10.3 g) を得た。

15 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm :

3.911 (s, 3H), 3.917 (s, 3H), 3.918 (s, 3H), 6.55 (d, $J=15.4\text{Hz}$, 1H), 6.80 (s, 2H), 7.76 (d, $J=15.4\text{Hz}$, 1H)

参考例 6

20 (E)-4-(2-アセトキシエトキシ)-3, 5-ジメトキシケイ皮酸クロリド

(E)-4-(2-アセトキシエトキシ)-3, 5-ジメトキシケイ皮酸 (360.2mg) のトルエン (10ml) 懸濁液に塩化チオニル (414.3mg) および N, N-ジメチルホルムアミド 1 滴を加え、80°C で 2 時間攪拌した。溶媒を減圧下に留去して、(E)-4-(2-アセトキシエトキシ)-3, 5-ジメトキシケイ皮酸クロリド (377.7mg) を得た。

25 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm :

2.09 (s, 3H), 3.89 (s, 6H), 4.25-4.45 (m, 4H), 6.55 (d, $J=15.4\text{Hz}$, 1H), 6.79 (s, 2H), 7.75 (d, $J=15.4\text{Hz}$, 1H)

参考例 7

参考例 5 または 6 と同様の方法で以下の化合物を合成した。

(E) - 3 - クロロケイ皮酸クロリド

5 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm :

6.65 (d, $J=15.6\text{Hz}$, 1H), 7.3-7.65 (m, 4H), 7.77 (d, $J=15.6\text{Hz}$, 1H)

(E) - 3, 5 - ジメトキシケイ皮酸クロリド

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm :

10 3.83 (s, 6H), 6.58 (t, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 6.61 (d, $J=15.5\text{Hz}$, 1H), 6.70 (d, $J=2.2\text{Hz}$, 2H), 7.76 (d, $J=15.5\text{Hz}$, 1H)

(E) - 3 - エトキシケイ皮酸クロリド

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm :

15 1.44 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 3H), 4.07 (q, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 6.62 (d, $J=15.5\text{Hz}$, 1H), 6.95-7.2 (m, 3H), 7.34 (t, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.80 (d, $J=15.5\text{Hz}$, 1H)

(E) - 4 - メトキシケイ皮酸クロリド

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm :

20 3.87 (s, 3H), 6.51 (d, $J=15.4\text{Hz}$, 1H), 6.9-7.6 (m, 4H), 7.80 (d, $J=15.4\text{Hz}$, 1H)

(E) - 3 - メトキシケイ皮酸クロリド

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm :

25 3.85 (s, 3H), 6.64 (d, $J=15.5\text{Hz}$, 1H), 7.00-7.25 (m, 3H), 7.36 (t, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 7.81 (d, $J=15.5\text{Hz}$, 1H)

(E) - 2 - メトキシケイ皮酸クロリド

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm :

3.93 (s, 3H), 6.78 (d, J=15.6Hz, 1H), 6.9-7.05 (m, 2H), 7.4-7.5 (m, 1H),
7.52 (dd, J=7.7, 1.7Hz, 1H), 8.13 (d, J=15.6Hz, 1H)

参考例 8

5 (E)-4(5)-カルバモイル-5(4)-[4-(2-アセトキシエトキシ)-3,5-ジメトキシシンナモイルアミノ]イミダゾール-2-カルボン酸エチル

(E)-4-(2-アセトキシエトキシ)-3,5-ジメトキシケイ皮酸クロ
リド(377.7mg)および5(4)-アミノ-4(5)-カルバモイルイミダゾール-2-カルボン酸エチル(255.2mg)のピリジン(5ml)溶液を、アルゴン雰囲気下60℃で3時間反応させた。反応液を水(200ml)に注ぎ、析出物をろ取し、
10 水およびジエチルエーテルで順次洗浄した。析出物を塩化メチレンに溶解し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:塩化メチレン/メタノール=10/1)で精製して、(E)-4(5)-カルバモイル-5(4)-[4-(2-アセトキシエトキシ)-3,5-ジメトキシシンナモイルアミノ]イミダゾール-2-カルボン酸エチル(130mg)を得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm:

1.44 (t, J=7.1Hz, 3H), 2.09 (s, 3H), 3.91 (s, 6H), 4.20-4.45 (m, 4H),
20 4.48 (q, J=7.1Hz, 2H), 5.47 (brs, 1H), 6.54 (d, J=15.5Hz, 1H), 6.80 (s, 2H), 6.94 (brs, 1H), 7.70 (d, J=15.5Hz, 1H), 10.19 (s, 1H), 11.97 (brs, 1H)

参考例 9

25 参考例 5～6 および 8 と同様の方法で以下の化合物を合成した。

(E)-5(4)-(4-アセトキシシンナモイルアミノ)イミダゾール-4(5)-カルボキサミド

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm:

2.29 (s, 3H), 7.1-7.45 (m, 6H), 7.63 (d, J=15.6Hz, 1H), 7.78 (d, J=8.0Hz,

2H), 10.35 (s, 1H), 12.64 (s, 1H)

(E) - 5 (4) - (3 - アセトキシシンナモイルアミノ) イミダゾール - 4 (5) - カルボキサミド

5 $^1\text{H-NMR}$ (270MHz, DMSO- d_6) δ ppm :

2.29 (s, 3H), 7.1-7.75 (m, 9H), 10.36 (s, 1H), 12.65 (s, 1H)

(E) - 5 (4) - (4 - アセトキシ - 3, 5 - ジメトキシシンナモイルアミノ) イミダゾール - 4 (5) - カルボキサミド

10 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm :

2.26 (s, 3H), 3.83 (s, 6H), 7.1-7.45 (m, 6H), 7.61 (d, $J=15.6\text{Hz}$, 1H), 10.31 (brs, 1H), 12.67 (brs, 1H)

実施例 1

15 (E) - 5 (4) - (3, 4, 5 - トリメトキシシンナモイルアミノ) イミダゾール - 4 (5) - カルボキサミド (化合物 1)

(E) - 3, 4, 5 - トリメトキシケイ皮酸クロリド (400mg) 及び 5 (4) - アミノイミダゾール - 4 (5) - カルボキサミド塩酸塩 (510mg) にピリジン 10ml) を加え 125℃で 4 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣に水を加え不
20 溶物をろ取した後、ジエチルエーテルで洗浄して、(E) - 5 (4) - (3, 4, 5 - トリメトキシシンナモイルアミノ) イミダゾール - 4 (5) - カルボキサミド (480 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm :

25 3.70 (s, 3H), 3.84 (s, 6H), 7.10 (s, 2H), 7.15-7.4 (m, 4H), 7.58 (d, $J=15.6\text{Hz}$, 1H), 10.28 (s, 1H), 12.65 (s, 1H)

実施例 2

実施例 1 と同様の方法で以下の化合物を合成した。

(E) - 5 (4) - (3, 4 - ジメトキシシンナモイルアミノ) イミダゾール -

4 (5) - カルボキサミド (化合物 2)

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm :

3.80 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 7.00 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.12 (d, J=15.5Hz, 1H), 7.15-7.45 (m, 5H), 7.57 (d, J=15.5Hz, 1H), 10.24 (s, 1H), 12.64 (s, 1H)

(E) - 5 (4) - (4-エトキシ-3-メトキシシンナモイルアミノ) イミダゾール-4 (5) - カルボキサミド (化合物 3)

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm :

1.34 (t, J=7.0Hz, 3H), 3.83 (s, 3H), 4.06 (q, J=7.0Hz, 2H), 6.98 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.05-7.5 (m, 6H), 7.56 (d, J=15.5Hz, 1H), 10.24 (s, 1H), 12.63 (s, 1H)

(E) - 5 (4) - (3-クロロシンナモイルアミノ) イミダゾール-4 (5) - カルボキサミド (化合物 4)

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm :

7.0-7.75 (m, 8H), 7.86 (s, 1H), 10.36 (s, 1H), 12.3-12.9 (br, 1H)

(E) - 5 (4) - (3, 5-ジメトキシシンナモイルアミノ) イミダゾール-4 (5) - カルボキサミド (化合物 5)

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm :

3.79 (s, 6H), 6.55 (t, J=2.2Hz, 1H), 6.92 (brs, 2H), 7.15-7.45 (m, 4H), 7.55 (d, J=15.6Hz, 1H), 10.32 (brs, 1H), 12.65 (brs, 1H)

(E) - 5 (4) - (3-エトキシシンナモイルアミノ) イミダゾール-4 (5) - カルボキサミド (化合物 6)

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm :

1.35 (t, J=7.0Hz, 3H), 4.08 (q, J=7.0Hz, 2H), 6.9-7.5 (m, 8H), 7.59 (d, J=15.6Hz, 1H), 10.31 (s, 1H), 12.4-13.1 (br, 1H)

(E) - 5 (4) - (4-メトキシシンナモイルアミノ) イミダゾール-4 (5)
)-カルボキサミド (化合物 7)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm :

5 3.81 (s, 3H), 6.7-7.9 (m, 9H), 10.26 (brs, 1H), 12.63 (brs, 1H)

(E) - 5 (4) - (3-メトキシシンナモイルアミノ) イミダゾール-4 (5)
)-カルボキサミド (化合物 8)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm :

10 3.81 (s, 3H), 6.9-7.5 (m, 8H), 7.60 (d, $J=15.6\text{Hz}$, 1H), 10.33 (s, 1H),
12.65 (brs, 1H)

(E) - 5 (4) - (2-メトキシシンナモイルアミノ) イミダゾール-4 (5)
)-カルボキサミド (化合物 9)

15 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm :

3.88 (s, 3H), 6.9-7.5 (m, 7H), 7.72 (d, $J=7.4\text{Hz}$, 1H), 7.89 (d, $J=15.9\text{Hz}$,
1H), 10.33 (brs, 1H), 12.4-13.0 (br, 1H)

実施例 3

20 (E) - 4 (5) - カルバモイル-5 (4) - [3, 5-ジメトキシ-4 - (2
-ヒドロキシエトキシ) シンナモイルアミノ] イミダゾール-2 - カルボン酸エ
チル (化合物 10)

(E) - 4 (5) - カルバモイル-5 (4) - [4 - (2 - アセトキシエトキ
シ) - 3, 5 - ジメトキシシンナモイルアミノ] イミダゾール-2 - カルボン酸
25 エチル(700mg) のメタノール(21ml)溶液を 0℃に攪拌下、炭酸カリウム(296mg)
の水 (8 ml) 溶液を滴下した。外温 5℃で、20時間反応させた後、2 規定塩酸
で中和し、塩化メチレンで抽出した。有機層を水洗した後、無水硫酸マグネシウ
ムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去して、(E) - 4 (5) - カルバモイル-5 (4)
- [3, 5 - ジメトキシ-4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) シンナモイルア

ミノ} イミダゾール-2-カルボン酸エチル(547.4mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm :

1.33 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 3H), 3.62 (q, $J=5.7\text{Hz}$, 2H), 3.84 (s, 6H), 3.92 (t, $J=5.7\text{Hz}$, 2H), 4.35 (q, $J=7.1\text{Hz}$, 2H), 4.57 (t, $J=5.7\text{Hz}$, 1H), 7.08 (s, 2H),
5 7.25 (d, $J=15.7\text{Hz}$, 1H), 7.39 (brs, 1H), 7.55-7.75 (m, 2H), 10.45 (brs, 1H), 12.80 (brs, 1H)

実施例 4

実施例 3 と同様の方法で以下の化合物を合成した。

10 (E)-5(4)-(4-ヒドロキシシンナモイルアミノ)イミダゾール-4(5)-カルボキサミド(化合物 11)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm :

6.81 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 6.85-7.7 (m, 7H), 10.22 (brs, 1H), 12.3-13.0 (br, 1H)

15

(E)-5(4)-(3-ヒドロキシシンナモイルアミノ)イミダゾール-4(5)-カルボキサミド(化合物 12)

$^1\text{H-NMR}$ (270MHz, DMSO-d_6) δ ppm :

6.7-7.7 (m, 9H), 9.4-9.8 (br, 1H), 10.34 (s, 1H), 12.63 (s, 1H)

20

(E)-5(4)-(3, 5-ジメトキシ-4-ヒドロキシシンナモイルアミノ)イミダゾール-4(5)-カルボキサミド(化合物 13)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm :

3.80 (s, 6H), 6.8-7.05 (m, 3H), 7.32 (s, 1H), 7.52 (d, $J=15.4\text{Hz}$, 1H)

25

実施例 5

(E)-5(4)-(3, 4, 5-トリメトキシシンナモイルアミノ)イミダゾール-4(5)-カルボキサミド塩酸塩(化合物 14)

(E)-5(4)-(3, 4, 5-トリメトキシシンナモイルアミノ)イミダ

ゾールー 4 (5) -カルボキサミド (470 mg) のメタノール (10ml) とエタノール (5 ml) の混合溶液に 1 規定塩酸 (4.2 ml) を加え室温で 18 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をエーテルで洗浄して、(E) - 5 (4) - (3, 4, 5 -トリメトキシシンナモイルアミノ) イミダゾールー 4 (5) -カルボキサミド塩酸塩 (470 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm :

3.70 (s, 3H), 3.84 (s, 6H), 7.08 (s, 2H), 7.19 (d, $J=15.6\text{Hz}$, 1H), 7.62 (d, $J=15.6\text{Hz}$, 1H), 7.65-7.85 (m, 2H), 8.22 (brs, 1H), 10.51 (s, 1H)

10 実施例 6

(E) - 4 (5) -カルバモイルー 5 (4) - [3, 5 -ジメトキシー 4 - (2 -ヒドロキシエトキシ) シンナモイルアミノ] イミダゾールー 2 -カルボン酸エチル塩酸塩 (化合物 15)

(E) - 4 (5) -カルバモイルー 5 (4) - [3, 5 -ジメトキシー 4 - (2 -ヒドロキシエトキシ) シンナモイルアミノ] イミダゾールー 2 -カルボン酸エチル (300mg) を塩化メチレン/メタノール = 10/1 の溶液 (10ml) で溶解し、飽和塩化水素メタノール溶液を溶液が酸性になるまで滴下した。減圧下に溶媒を留去して、(E) - 4 (5) -カルバモイルー 5 (4) - [3, 5 -ジメトキシー 4 - (2 -ヒドロキシエトキシ) シンナモイルアミノ] イミダゾールー 2 -カルボン酸エチル塩酸塩 (270.9mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm :

1.33 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 3H), 3.62 (t, $J=5.7\text{Hz}$, 2H), 3.84 (s, 6H), 3.92 (t, $J=5.7\text{Hz}$, 2H), 4.35 (q, $J=7.1\text{Hz}$, 2H), 7.08 (s, 2H), 7.23 (d, $J=15.6\text{Hz}$, 1H), 7.42 (brs, 1H), 7.55-7.8 (m, 2H), 10.41 (s, 1H)

25 実施例 7

実施例 5 または 6 と同様の方法で以下の化合物を合成した。

(E) - 5 (4) - (3, 4 -ジメトキシシンナモイルアミノ) イミダゾールー 4 (5) -カルボキサミド塩酸塩 (化合物 16)

^1H -NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm :

3.80 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 7.02 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.09 (d, J=15.6Hz, 1H), 7.25 (dd, J=8.4, 1.9Hz, 1H), 7.35 (d, J=1.9Hz, 1H), 7.5-7.8(m, 3H), 8.11 (s, 1H), 10.44 (s, 1H)

5

(E) - 5 (4) - (4-エトキシ-3-メトキシシンナモイルアミノ) イミダゾール-4 (5) -カルボキサミド塩酸塩 (化合物17)

^1H -NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm :

1.34 (t, J=7.0Hz, 3H), 3.83 (s, 3H), 4.06 (q, J=7.0Hz, 2H), 7.00 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.10 (d, J=15.6Hz, 1H), 7.23 (dd, J=8.4, 1.9Hz, 1H), 7.34 (d, J=1.9Hz, 1H), 7.62 (d, J=15.6Hz, 1H), 7.75-8.05 (m, 2H), 8.53 (s, 1H), 10.59 (s, 1H)

15

(E) - 5 (4) - (3, 5-ジメトキシシンナモイルアミノ) イミダゾール-4 (5) -カルボキサミド塩酸塩 (化合物18)

^1H -NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm :

3.79 (s, 6H), 6.57 (t, J=2.2Hz, 1H), 6.90 (d, J=2.2Hz, 2H), 7.24 (d, J=15.7Hz, 1H), 7.61 (d, J=15.7Hz, 1H), 7.7-8.0 (m, 2H), 8.44 (brs, 1H), 10.66 (brs, 1H)

20

(E) - 5 (4) - (3-エトキシシンナモイルアミノ) イミダゾール-4 (5) -カルボキサミド塩酸塩 (化合物19)

^1H -NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm :

1.35 (t, J=7.0Hz, 3H), 4.08 (q, J=7.0Hz, 2H), 6.99 (dd, J=8.2, 1.7Hz, 1H), 7.15-7.45 (m, 4H), 7.64 (d, J=15.7Hz, 1H), 7.7-7.9 (br, 2H), 8.38 (brs, 1H), 10.65 (brs, 1H)

25

(E) - 5 (4) - (4-メトキシシンナモイルアミノ) イミダゾール-4 (5) -カルボキサミド塩酸塩 (化合物20)

$^1\text{H-NMR}$ (270MHz, DMSO-d_6) δ ppm :

3.81 (s, 3H), 6.85-8.0 (m, 8H), 8.38 (s, 1H), 10.60 (s, 1H)

(E) - 5 (4) - (3-メトキシシンナモイルアミノ) イミダゾール-4 (5)
5) -カルボキサミド塩酸塩 (化合物 2 1)

$^1\text{H-NMR}$ (270MHz, DMSO-d_6) δ ppm :

3.81 (s, 3H), 6.9-8.1 (m, 8H), 8.39 (s, 1H), 10.67 (s, 1H)

(E) - 5 (4) - (2-メトキシシンナモイルアミノ) イミダゾール-4 (5)
10) -カルボキサミド塩酸塩 (化合物 2 2)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm :

3.89 (s, 3H), 6.9-7.15 (m, 2H), 7.22 (d, $J=15.9\text{Hz}$, 1H), 7.35-7.5(m, 1H),
7.67 (dd, $J=7.7, 1.5\text{Hz}$, 1H), 7.93 (d, $J=15.9\text{Hz}$, 1H), 8.03 (brs, 1H),
8.28 (brs, 1H), 8.92 (s, 1H), 10.99 (s, 1H)

15

実施例 8

(E) - 1-メチル-5 (4) - (3, 4, 5-トリメトキシシンナモイルアミノ) イミダゾール-4 (5) -カルボキサミド (化合物 2 3)

(E) - 5 (4) - (3, 4, 5-トリメトキシシンナモイルアミノ) イミダ
20) ゾール-4 (5) -カルボキサミド (100mg) およびヨウ化メチル (41mg) のN
, N-ジメチルホルムアミド (1ml) 溶液に炭酸カリウム (40mg) を加え、40
℃で24時間攪拌した。反応液に水を加えた後、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸
マグネシウムで乾燥した。減圧下で溶媒を留去し、得られた残渣の一部を分取薄
25) 層クロマトグラフィー (展開溶媒: 塩化メチレン/メタノール=10/1) で精
製し、(E) - 1-メチル-5 (4) - (3, 4, 5-トリメトキシシンナモイル
アミノ) イミダゾール-4 (5) -カルボキサミド (15.1mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm :

3.45 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.84 (s, 6H), 6.9-7.3 (m, 5H), 7.54 (d, $J=$
15.8Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 9.95 (s, 1H)

実施例 9

(E) - 4 (5) - カルバモイル - 5 (4) - (3, 4, 5 - トリメトキシシン
ナモイルアミノ) イミダゾール - 2 - カルボン酸エチル (化合物 2 4)

- 5 (E) - 3, 4, 5 - トリメトキシケイ皮酸クロリド (39mg) および 5 (4)
- アミノ - 4 (5) - カルバモイルイミダゾール - 2 - カルボン酸エチル (30mg)
) をピリジン (1 ml) に溶解し、5 0 °C で 2 時間攪拌した。ピリジンを減圧下で
留去し、水を加えて析出物をろ取した後、水およびジエチルエーテルで順次洗浄
して、(E) - 4 (5) - カルバモイル - 5 (4) - (3, 4, 5 - トリメトキシ
10 シンナモイルアミノ) イミダゾール - 2 - カルボン酸エチル (23mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm :

1.34 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.85 (s, 6H), 4.36 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 2H),
7.09 (s, 2H), 7.26 (d, $J=16.1\text{Hz}$, 1H), 7.41 (brs, 1H), 7.5-7.85 (m, 2H),
10.45 (brs, 1H), 12.83 (brs, 1H)

15

参考例 1 0

イミノイソプロピルオキシ酢酸イソプロピル

- シアノギ酸イソプロピル (2.98 g) のジエチルエーテル (20ml) 溶液に、イソ
プロピルアルコール (3.6ml) を加えた。氷冷攪拌下、塩化水素ガスを 2 0 分間
20 通し、析出物をろ取した。炭酸カリウム (1.43 g) を水 (1.32ml) に溶解し、氷
冷攪拌下、先に得た析出物を加えた後ジエチルエーテルで抽出した。無水硫酸マ
グネシウムで乾燥した後、減圧下で溶媒を留去して、イミノイソプロピルオキシ
酢酸イソプロピル (1.56 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm :

- 25 1.2-1.5 (m, 12H), 5.0-5.3 (m, 2H), 8.70 (brs, 1H)

参考例 1 1

5 (4) - アミノ - 4 (5) - カルバモイルイミダゾール - 2 - カルボン酸イソ
プロピル

イミノイソプロピルオキシ酢酸イソプロピル (1.56 g) 及び 2-アミノシアノ酢酸アミド (892mg) をアルゴン雰囲気下、エタノール (10ml) 中で 1 時間加熱還流した。反応液が均一になった後、室温で 15 時間攪拌した。析出物をろ取した後、ジエチルエーテル、水およびジエチルエーテルで順次洗浄して、5 (4)-アミノ-4 (5)-カルバモイルイミダゾール-2-カルボン酸イソプロピル (1.06 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm :

1.29 (d, $J=6.3\text{Hz}$, 6H), 5.0-5.2 (m, 1H), 5.80 (s, 2H), 6.7-7.2 (m, 2H), 12.28 (brs, 1H)

実施例 10

(E)-4 (5)-カルバモイル-5 (4)-(3, 4, 5-トリメトキシシナモイルアミノ)イミダゾール-2-カルボン酸イソプロピル (化合物 25)

5 (4)-アミノ-4 (5)-カルバモイルイミダゾール-2-カルボン酸イソプロピル (279.6mg) および (E)-3, 4, 5-トリメトキシケイ皮酸クロリド (338.2mg) をピリジン (8ml) に溶解し、アルゴン雰囲気下 50°C で 2 時間攪拌した。ピリジンを減圧下に留去し、水を加え、析出物をろ取した後、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水およびジエチルエーテルで順次洗浄して、(E)-4 (5)-カルバモイル-5 (4)-(3, 4, 5-トリメトキシシナモイルアミノ)イミダゾール-2-カルボン酸イソプロピル (40.4mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm :

1.42 (d, $J=6.3\text{Hz}$, 6H), 3.90 (s, 3H), 3.92 (s, 6H), 5.25-5.45 (m, 1H), 5.61 (brs, 1H), 6.55, (d, $J=15.5\text{Hz}$, 1H), 6.80 (s, 2H), 7.01 (brs, 1H), 7.70 (d, $J=15.5\text{Hz}$, 1H), 10.20 (s, 1H), 11.75-12.15 (br, 1H)

参考例 12

5 (4)-アミノ-2-(2-ジメチルアミノエチルアミノカルボニル)イミダゾール-4 (5)-カルボキサミド

N, N-ジメチルエチレンジアミン (268mg) の N, N-ジメチルホルムアミ

ド溶液 (3 ml) に 5 (4) - アミノ - 4 (5) - カルバモイルイミダゾール - 2
カルボン酸エチル (100mg) を加え、40℃で1日間攪拌した。反応液に水を加
え、水層を塩化メチレンで洗浄し、水層を減圧下濃縮した。得られた残渣をアミ
5 ノプロピル化シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ジクロロメタン
/メタノール = 20/1) で分離精製し、5 (4) - アミノ - 2 - (2 - ジメチ
ルアミノエチルアミノカルボニル) イミダゾール - 4 (5) - カルボキサミド (37mg) を得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm :
2.25 (s, 6H), 2.50 (t, J=5.4Hz, 2H), 3.25-3.6 (m, 2H), 5.1-5.95 (m, 2H),
10 6.2-7.15 (m, 2H), 7.35-7.8 (m, 1H)

参考例 13

参考例 12 と同様の方法で以下の化合物を合成した。

5 (4) - アミノ - 2 - (2 - ヒドロキシエチルアミノカルボニル) イミダゾール - 4 (5) - カルボキサミド
15

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm :
3.35-3.7 (m, 2H), 4.75 (t, J=5.4Hz, 2H), 5.3-5.7 (m, 2H), 6.6-6.9 (br, 2H), 7.7-7.9 (m, 1H), 11.9-12.3 (br, 1H)

20 実施例 11

実施例 9 または 10 と同様の方法で以下の化合物を合成した。

(E) - 2 - メチル - 5 (4) - (3, 4, 5 - トリメトキシシンナモイルアミ
ノ) イミダゾール - 4 (5) - カルボキサミド (化合物 26)

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm :
25 2.28 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.84 (s, 6H), 7.00-7.30 (m, 5H), 7.55 (d, J=15.5Hz, 1H), 10.25 (s, 1H), 12.40 (s, 1H)

(E) - 4 (5) - カルバモイル - 5 (4) - (3, 4 - ジメトキシシンナモイルアミノ) イミダゾール - 2 - カルボン酸エチル (化合物 27)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm :

1.33 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 4.34(q, $J=7.0\text{Hz}$, 2H),
7.03 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 7.05-7.8 (m, 6H), 10.2-10.6 (br, 1H), 12.6-13.1
(br, 1H)

5

(E) - 2 - (2 - ジメチルアミノエチルアミノカルボニル) - 5 (4) - (3
, 4, 5 - トリメトキシシンナモイルアミノ) イミダゾール - 4 (5) - カルボ
キサミド (化合物 2 8)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm :

10 2.29 (s, 6H), 2.53 (t, $J=5.8\text{Hz}$, 2H), 3.4-3.6 (m, 2H), 3.886 (s, 3H),
3.893 (s, 6H), 5.85-6.1 (br, 1H), 6.54 (d, $J=15.4\text{Hz}$, 1H), 6.76 (s, 2H),
7.35-7.5 (m, 1H), 7.65 (d, $J=15.4\text{Hz}$, 1H), 10.14 (brs, 1H)

15 (E) - 2 - (2 - ヒドロキシエチルアミノカルボニル) - 5 (4) - (3, 4
, 5 - トリメトキシシンナモイルアミノ) イミダゾール - 4 (5) - カルボキサ
ミド (化合物 2 9)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm :

20 3.3-3.6 (m, 4H), 3.71 (s, 3H), 3.84 (s, 6H), 4.7-4.9 (m, 1H), 7.08 (s,
2H), 7.23 (d, $J=15.5\text{Hz}$, 1H), 7.3-7.45 (m, 2H), 7.61 (d, $J=15.5\text{Hz}$, 1H),
8.1-8.3 (m, 1H), 10.34 (s, 1H), 12.4-12.6 (br, 1H)

参考例 1 4

2 - (5 - アミノ - 4 - カルバモイルイミダゾール - 1 - イル) 酢酸 *tert* -
ブチル

25 2 - アミノシアノ酢酸アミド (100mg) 及びオルトギ酸エチル ($168\mu\text{l}$) を
アセトニトリル ($700\mu\text{l}$) に溶解し、50分間加熱還流した。反応液にグリシ
ン *tert* - ブチルエステル塩酸塩 (70.5mg) 及び5規定水酸化ナトリウム水溶
液 ($88\mu\text{l}$) を加え、90℃で40分間攪拌した。反応液に水を加え、塩化メチレ
ンで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下で留去して、2

— (5-アミノ-4-カルバモイルイミダゾール-1-イル) 酢酸 *tert*-ブチル (50.2mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm:

1.43 (s, 9H), 4.65 (s, 2H), 5.78 (s, 2H), 6.5-6.85 (m, 2H), 7.06 (s, 1H)

5

実施例 12

(E)-2-[4-カルバモイル-5-(3, 4, 5-トリメトキシシンナモイルアミノ)イミダゾール-1-イル] 酢酸 *tert*-ブチル (化合物 30)

2-(5-アミノ-4-カルバモイルイミダゾール-1-イル) 酢酸 *tert*-ブチル (200mg) 及び (E)-3, 4, 5-トリメトキシケイ皮酸クロリド (214mg) のピリジン (5ml) 溶液を、アルゴン雰囲気下 110℃で2時間攪拌した。溶媒を減圧下で留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 酢酸エチル/メタノール=50/1) で精製して、(E)-2-[4-カルバモイル-5-(3, 4, 5-トリメトキシシンナモイルアミノ)イミダゾール-1-イル] 酢酸 *tert*-ブチル (138.4mg) を得た。

15

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm:

1.39 (s, 9H), 3.71 (s, 3H), 3.83 (s, 6H), 4.69 (s, 2H), 6.85-7.4(m, 5H), 7.53 (d, J=15.7Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 9.98 (s, 1H)

20 実施例 13

(E)-2-[4-カルバモイル-5-(3, 4, 5-トリメトキシシンナモイルアミノ)イミダゾール-1-イル] 酢酸 (化合物 31)

(E)-2-[4-カルバモイル-5-(3, 4, 5-トリメトキシシンナモイルアミノ)イミダゾール-1-イル] 酢酸 *tert*-ブチル (104.4mg) を2規定塩酸 (10ml) に溶解し、50℃で16時間攪拌した。溶媒を減圧下で留去し、分取薄層クロマトグラフィー (展開溶媒: エタノール) で精製して、(E)-2-[4-カルバモイル-5-(3, 4, 5-トリメトキシシンナモイルアミノ)イミダゾール-1-イル] 酢酸 (70.8mg) を得た。

25

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm:

3.70 (s, 3H), 3.83 (s, 6H), 4.70 (s, 2H), 6.85-7.4 (m, 5H), 7.52 (d, J=15.7Hz, 1H), 7.65 (brs, 1H), 9.97 (brs, 1H), 11.95-13.8 (br, 1H)

実施例 14

5 (E)-4(5)-カルバモイル-5(4)-(3,4,5-トリメトキシシンナモイルアミノ)イミダゾール-2-カルボン酸(化合物32)

(E)-4(5)-カルバモイル-5(4)-(3,4,5-トリメトキシシンナモイルアミノ)イミダゾール-2-カルボン酸エチル(50mg)のメタノール溶液(27ml)に2規定水酸化ナトリウム水溶液(1.2ml)を加え室温で5日間攪拌した。析出物をろ去し、ろ液を減圧下に濃縮し、残渣を水に溶かした。水溶液に1規定塩酸(2.4ml)を加え、析出物をろ取した後、水で洗浄し、(E)-4(5)-カルバモイル-5(4)-(3,4,5-トリメトキシシンナモイルアミノ)イミダゾール-2-カルボン酸(14mg)を得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm:

15 3.70 (s, 3H), 3.84 (s, 6H), 7.08 (s, 2H), 7.15-7.7 (m, 4H), 10.38 (brs, 1H)

実施例 15

20 (E)-4(5)-カルバモイル-5(4)-(3,4,5-トリメトキシシンナモイルアミノ)イミダゾール-2-カルボン酸メチル(化合物33)

(E)-4(5)-カルバモイル-5(4)-(3,4,5-トリメトキシシンナモイルアミノ)イミダゾール-2-カルボン酸(31mg)を塩化メチレン(5ml)及びメタノール(0.5ml)の混合液に加え、次いで氷冷下に10%トリメチルシリルジアゾメタンヘキサン溶液(1ml)を加えて、そのまま30分間攪拌した。過剰のトリメチルシリルジアゾメタンを酢酸で処理した後、減圧下に溶媒を留去した。残渣をアミノプロピル化シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:塩化メチレン/メタノール=10/1)で精製し、(E)-4(5)-カルバモイル-5(4)-(3,4,5-トリメトキシシンナモイルアミノ)イミダゾール-2-カルボン酸メチル(11mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm :
3.90 (s, 3H), 3.92 (s, 6H), 4.01 (s, 3H), 5.60 (brs, 1H), 6.54 (d, $J=$
15.5Hz, 1H), 6.80 (s, 2H), 6.94 (brs, 1H), 7.69 (d, $J=15.5\text{Hz}$, 1H), 10.21
(s, 1H)

5

実施例 16

(E) - 5 (4) - (3, 4, 5 - トリメトキシシンナモイルアミノ) イミダゾール - 2, 4 (5) - ジカルボキサミド (化合物 34)

10 (E) - 4 (5) - カルバモイル - 5 (4) - (3, 4, 5 - トリメトキシシンナモイルアミノ) イミダゾール - 2 - カルボン酸エチル (500mg) と塩化アンモニウム (64mg) を 28% アンモニア水溶液 (70ml) に懸濁し、40℃で41時間攪拌した。反応溶液を室温に戻し、析出した固体をろ取した後、ジエチルエーテルで洗浄して、(E) - 5 (4) - (3, 4, 5 - トリメトキシシンナモイルアミノ) イミダゾール - 2, 4 (5) - ジカルボキサミド (182.3mg) を得た。

15 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm :
3.70 (s, 3H), 3.84 (s, 6H), 6.95-8.3 (m, 10H)

実施例 17

20 (E) - 4 (5) - カルバモイル - 5 (4) - (3, 4, 5 - トリメトキシシンナモイルアミノ) イミダゾール - 2 - カルボン酸イソプロピル塩酸塩 (化合物 35)

25 (E) - 4 (5) - カルバモイル - 5 (4) - (3, 4, 5 - トリメトキシシンナモイルアミノ) イミダゾール - 2 - カルボン酸イソプロピル (40mg) を塩化メチレン (2ml) に溶解し、飽和塩化水素イソプロピルアルコール溶液を液性が酸性になるまで加えた。減圧下に溶媒を留去して、(E) - 4 (5) - カルバモイル - 5 (4) - (3, 4, 5 - トリメトキシシンナモイルアミノ) イミダゾール - 2 - カルボン酸イソプロピル塩酸塩 (45.2mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm :
1.34 (d, $J=6.3\text{Hz}$, 6H), 3.71 (s, 3H), 3.85 (s, 6H), 5.1-5.25 (m, 1H), 7.0

-7.7 (m, 6H), 10.41 (s, 1H)

実施例 1 8

実施例 1 7 と同様な方法により以下の化合物を合成した。

- 5 (E) - 4 (5) - カルバモイル - 5 (4) - (3, 4, 5 - トリメトキシシンナモイルアミノ) イミダゾール - 2 - カルボン酸メチル塩酸塩 (化合物 3 6)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm :

3.70 (s, 3H), 3.84 (s, 6H), 3.87 (s, 3H), 7.08 (s, 2H), 7.23 (d, $J=16.1$ Hz, 1H), 7.43 (brs, 1H), 7.55-7.75 (m, 2H), 10.40 (brs, 1H)

10

- (E) - 4 (5) - カルバモイル - 5 (4) - (3, 4, 5 - トリメトキシシンナモイルアミノ) イミダゾール - 2 - カルボン酸エチル塩酸塩 (化合物 3 7)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm :

- 1.33 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.84 (s, 6H), 4.35(q, $J=7.1$ Hz, 2H),
15 7.08 (s, 2H), 7.23 (d, $J=15.4$ Hz, 1H), 7.43 (brs, 1H), 7.55-7.75 (m, 2H),
10.41 (brs, 1H)

- (E) - 4 (5) - カルバモイル - 5 (4) - (3, 4 - ジメトキシシンナモイルアミノ) イミダゾール - 2 - カルボン酸エチル塩酸塩 (化合物 3 8)

- 20 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm :

1.34 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 4.36(q, $J=7.1$ Hz, 2H),
7.03 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J=15.4$ Hz, 1H), 7.2-7.75 (m, 5H), 10.39
(s, 1H)

- 25 (E) - 2 - (2 - ジメチルアミノエチルアミノカルボニル) - 5 (4) - (3, 4, 5 - トリメトキシシンナモイルアミノ) イミダゾール - 4 (5) - カルボキサミド二塩酸塩 (化合物 3 9)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm :

2.7-3.0 (m, 6H), 3.15-3.4 (m, 2H), 3.5-3.9 (m, 11H), 7.06 (s, 2H), 7.1-

7.7 (m, 3H), 8.65-8.85 (m, 1H), 9.5-9.8 (br, 1H), 10.1-10.4 (br, 1H)

(E) - 2 - (2 - ヒドロキシエチルアミノカルボニル) - 5 (4) - (3, 4
 , 5 - トリメトキシシンナモイルアミノ) イミダゾール - 4 (5) - カルボキサ
 ミド塩酸塩 (化合物 40)

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm :

3.25-3.6 (m, 4H), 3.71 (s, 3H), 3.84 (s, 6H), 7.07 (s, 2H), 7.15-7.55
 (m, 3H), 7.60 (d, J=15.5Hz, 1H), 8.15-8.3 (m, 1H), 10.25 (brs, 1H)

10 参考例 15

ヒドロキシイミノシアノ酢酸 tert-ブチル

氷冷下、シアノ酢酸 tert-ブチル (15.0g) に水 (50ml)、亜硝酸ナトリ
 ウム (11.0g) 及び酢酸 (8.58ml) を順次加え、室温で16時間攪拌した。反応
 液に濃塩酸 (21.0ml) を加え、析出物をろ取した後、水洗して、ヒドロキシイミ
 ノシアノ酢酸 tert-ブチル (12.4g) を得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm :

1.59 (s, 9H), 11.93 (brs, 1H)

参考例 16

20 2-アミノシアノ酢酸 tert-ブチル 1/2 シュウ酸塩

塩化水銀 (76mg) の水 (7.6ml) 溶液にアルミニウム箔 (190mg) を加え、室
 温で1分間攪拌した。溶媒を除き、アルミニウムアマルガムを水、メタノールお
 よびジエチルエーテルで順次洗浄した後、アルゴン雰囲気下、ジエチルエーテル
 (5.5ml)、ヒドロキシイミノシアノ酢酸 tert-ブチル (1.0g) のジエチ
 ルエーテル (4ml) 溶液および水 (0.4ml) を順次加えた。40℃で30分間攪
 拌した後、不溶物をセライトろ過し、ろ液にシュウ酸 (256mg) のエタノール (1
 ml) 溶液を加えた。4℃で1時間静置した後、析出物をろ取して、2-アミノ
 シアノ酢酸 tert-ブチル 1/2 シュウ酸塩 (596.6mg) を得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm :

1.46 (s, 9H), 4.75 (s, 1H), 5.0-7.5 (br, 3H)

参考例 1 7

5 (4) - アミノイミダゾール-4 (5) - カルボン酸 *tert*-ブチル

- 5 2-アミノシアノ酢酸 *tert*-ブチル 1/2 シュウ酸塩 (500mg) の塩化メチレン (5 ml) 懸濁液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した。塩化メチレンで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下に溶媒を留去した。残渣をクロロホルム (8 ml) およびエタノール (6 ml) に溶解し、ホルムアミジン酢酸塩 (374mg) を加え、アルゴン雰囲気下で3時間加熱還流した。溶媒を減圧下に留去し、残渣を塩化メチレンに溶解した。塩化メチレン溶液を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下に溶媒を留去して、5 (4) - アミノイミダゾール-4 (5) - カルボン酸 *tert*-ブチル (324.8mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm :

1.58 (s, 9H), 4.77 (brs, 2H), 7.32 (s, 1H), 10.3-11.6 (br, 1H)

15

参考例 1 8

(E) - 5 (4) - (3, 4, 5-トリメトキシシンナモイルアミノ) イミダゾール-4 (5) - カルボン酸 *tert*-ブチル

- 20 (E) - 3, 4, 5-トリメトキシケイ皮酸クロリド (454mg) および 5 (4) - アミノイミダゾール-4 (5) - カルボン酸 *tert*-ブチル (324mg) をピリジン (10ml) に溶解し、120℃で1.5時間攪拌した。ピリジンを減圧下で留去した後、水を加えて析出物をろ取して、(E) - 5 (4) - (3, 4, 5-トリメトキシシンナモイルアミノ) イミダゾール-4 (5) - カルボン酸 *tert*-ブチル (396.5mg) を得た。

- 25 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm :

1.65 (s, 9H), 3.90 (s, 3H), 3.93 (s, 6H), 6.53(d, $J=15.5\text{Hz}$, 1H), 6.80(s, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.70 (d, $J=15.5\text{Hz}$, 1H), 9.78 (s, 1H), 11.56 (s, 1H)

参考例 1 9

(E) - 5 (4) - (3, 4, 5 - トリメトキシシンナモイルアミノ) イミダゾール - 4 (5) - カルボン酸

(E) - 5 (4) - (3, 4, 5 - トリメトキシシンナモイルアミノ) イミダゾール - 4 (5) - カルボン酸 *tert* - ブチル (254mg) を 2 規定塩酸 (40ml) に懸濁し、50℃で22時間攪拌した。析出物をろ取した後、水およびジエチルエーテルで順次洗浄して、(E) - 5 (4) - (3, 4, 5 - トリメトキシシンナモイルアミノ) イミダゾール - 4 (5) - カルボン酸 (209.2mg) を得た。

¹H - NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm :

3.70 (s, 3H), 3.84 (s, 6H), 7.04 (s, 2H), 7.12 (d, J=15.6Hz, 1H), 7.45-7.65 (m, 2H), 9.90 (s, 1H), 12.0-13.7 (br, 1H)

参考例 20

(E) - 5 - (3, 4, 5 - トリメトキシスチリル) イミダゾ [4, 5 - d] [1, 3] オキサジン - 7 - オン

(E) - 5 (4) - (3, 4, 5 - トリメトキシシンナモイルアミノ) イミダゾール - 4 (5) - カルボン酸 (100mg) のピリジン (5ml) 溶液に無水酢酸 (81.5μl) を加え、室温で1時間攪拌した。溶媒を減圧下で留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 塩化メチレン/メタノール = 10/1) で精製して、(E) - 5 - (3, 4, 5 - トリメトキシスチリル) イミダゾ [4, 5 - d] [1, 3] オキサジン - 7 - オン (75mg) を得た。

¹H - NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm :

3.70 (s, 3H), 3.84 (s, 6H), 7.04 (d, J=16.1Hz, 1H), 7.16 (s, 2H), 7.70 (d, J=16.1Hz, 1H), 8.22 (brs, 1H), 12.7-14.6 (br, 1H)

実施例 19

(E) - N - (2 - ヒドロキシエチル) - 5 (4) - (3, 4, 5 - トリメトキシシンナモイルアミノ) イミダゾール - 4 (5) - カルボキサミド (化合物 41)

(E) - 5 - (3, 4, 5 - トリメトキシスチリル) イミダゾ [4, 5 - d]

[1, 3] オキサジン-7-オン (50mg) のピリジン (1ml) 溶液に 2-アミノ
エタノール (73.3 μ l) を加え、室温で 20 時間攪拌した。溶媒を減圧下に留去
した後、残渣を水およびジエチルエーテルで順次洗浄して、(E)-N-(2-
ヒドロキシエチル)-5(4)-(3, 4, 5-トリメトキシシンナモイルアミ
5 ノ) イミダゾール-4(5)-カルボキサミド (40.3mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm :

3.25-3.4 (m, 2H), 3.45-3.6 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.85 (s, 6H), 4.77 (t,
J=5.3Hz, 1H), 7.10 (s, 2H), 7.22 (d, J=15.5Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.57
(d, J=15.5Hz, 1H), 7.80-7.95 (m, 1H), 10.32 (brs, 1H), 12.5-12.8(br, 1H)

実施例 20

(E)-N-(2-ジメチルアミノエチル)-5(4)-(3, 4, 5-トリメ
トキシシンナモイルアミノ) イミダゾール-4(5)-カルボキサミド (化合物
42)

15 (E)-5-(3, 4, 5-トリメトキシスチリル) イミダゾ [4, 5-d]
[1, 3] オキサジン-7-オン (23.7mg) のピリジン (5ml) 溶液に N, N-
ジメチルエチレンジアミン (63.2 μ l) を加え、室温で 2 時間攪拌した。溶媒を
減圧下に留去し、残渣をジエチルエーテルで洗浄し、(E)-N-(2-ジメチ
ルアミノエチル)-5(4)-(3, 4, 5-トリメトキシシンナモイルアミノ
20) イミダゾール-4(5)-カルボキサミド (18.9mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm :

2.17 (s, 6H), 2.39 (t, J=6.7Hz, 2H), 3.2-3.45 (m, 2H), 3.70 (s, 3H),
3.85 (s, 6H), 7.10 (s, 2H), 7.23 (d, J=15.5Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.58
(d, J=15.5Hz, 1H), 7.75-7.9 (m, 1H), 10.31 (s, 1H), 12.67 (s, 1H)

実施例 21

(E)-N-(1H-テトラゾール-5-イル)-5(4)-(3, 4, 5-トリ
メトキシシンナモイルアミノ) イミダゾール-4(5)-カルボキサミド (化
合物 43)

(E) - 5 - (3, 4, 5 - トリメトキシシスチリル) イミダゾ [4, 5 - d] [1, 3] オキサジン - 7 - オン (100mg) のピリジン (2 ml) 溶液に 5 - アミノ - 1 H - テトラゾール (130mg) を加え、100°C で 17 時間攪拌した。析出物をろ取した後、水、ジエチルエーテル及びメタノールで順次洗浄して、(E) - N - (1 H - テトラゾール - 5 - イル) - 5 (4) - (3, 4, 5 - トリメトキシシンナモイルアミノ) イミダゾール - 4 (5) - カルボキサミド (60.4mg) を得た。

¹H - NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm :
3.71 (s, 3H), 3.84 (s, 6H), 7.06 (s, 2H), 7.14 (d, J=15.3Hz, 1H), 7.5-7.75 (m, 2H), 10.27 (s, 1H), 11.2-12.2 (br, 1H), 12.99 (s, 1H), 15.6-16.6 (br, 1H)

実施例 2 2

(E) - N - (1 H - テトラゾール - 5 - イル) - 5 (4) - (3, 4, 5 - トリメトキシシンナモイルアミノ) イミダゾール - 4 (5) - カルボキサミドカリウム塩 (化合物 4 4)

(E) - N - (1 H - テトラゾール - 5 - イル) - 5 (4) - (3, 4, 5 - トリメトキシシンナモイルアミノ) イミダゾール - 4 (5) - カルボキサミド (36.4mg) のメタノール (5 ml) 溶液に炭酸カリウム (6.1mg) を加え、反応液が均一になるまで攪拌した。減圧下に溶媒を留去した後、残渣をメタノールで洗浄して、(E) - N - (1 H - テトラゾール - 5 - イル) - 5 (4) - (3, 4, 5 - トリメトキシシンナモイルアミノ) イミダゾール - 4 (5) - カルボキサミドカリウム塩 (39.8mg) を得た。

¹H - NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm :
3.69 (s, 3H), 3.84 (s, 6H), 6.5-7.4 (m, 4H), 7.57 (d, J=15.7Hz, 1H), 11.7-12.9 (br, 1H)

実施例 2 3

(E) - N - (2 - ジメチルアミノエチル) - 5 (4) - (3, 4, 5 - トリメ

トキシシンナモイルアミノ) イミダゾール-4 (5) -カルボキサミド二塩酸塩
(化合物 4 5)

5 (E) -N- (2-ジメチルアミノエチル) -5 (4) - (3, 4, 5-トリ
メトキシシンナモイルアミノ) イミダゾール-4 (5) -カルボキサミド (30mg)
のメタノール (5 ml) 溶液に飽和塩化水素メタノール溶液を液性が酸性になる
まで加え、減圧下に溶媒を留去した。残渣をジエチルエーテルで洗浄して、(E)
(E) -N- (2-ジメチルアミノエチル) -5 (4) - (3, 4, 5-トリメトキシ
シンナモイルアミノ) イミダゾール-4 (5) -カルボキサミド二塩酸塩
(28.2mg) を得た。

10 ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm :

2.81 (s, 3H), 2.82 (s, 3H), 3.2-3.35 (m, 2H), 3.55-3.7 (m, 2H), 3.71 (s,
3H), 3.85 (s, 6H), 7.08 (s, 2H), 7.22 (d, J=15.5Hz, 1H), 7.61 (d, J=15.5
Hz, 1H), 7.75-8.0 (br, 1H), 8.5-8.7 (br, 1H), 9.9-10.2 (br, 1H), 10.4-
10.55 (br, 1H)

15

参考例 2 1

3 - (3, 4-ジメトキシフェニル) -2-メチル-2-プロペン酸

20 3, 4-ジメトキシベンズアルデヒド (3.3 g) とメチルマロン酸 (4.7 g)
にピペリジン (3.9 ml) とピリジン (25 ml) を加え、100℃で14時間攪
拌した。反応液を減圧下に濃縮し、残渣を氷冷下に塩酸溶液に注いだ。析出結晶
を濾取した後、水洗し、3 - (3, 4-ジメトキシフェニル) -2-メチル-2
-プロペン酸 (3.05 g) を得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm :

25 2.19 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 6.92 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.00
(d, J=1.9Hz, 1H), 7.09 (dd, J=8.4, 1.9Hz, 1H), 7.78 (s, 1H)

参考例 2 2

参考例 2 1 と同様の方法で以下の化合物を合成した。

2-メチル-3 - (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) -2-プロペン酸

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm :

2.18 (d, $J=1.4\text{Hz}$, 3H), 3.89 (s, 6H), 3.90 (s, 3H), 6.68 (s, 2H), 7.76 (brs, 1H)

5 参考例 2 3

3 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 2 - メチル - 2 - プロペン酸クロリド

3 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 2 - メチル - 2 - プロペン酸 (2.0 g) にトルエン (15 ml)、塩化チオニル (1.3 ml) 及び N, N - ジメチルホルムアミド (1 滴) を加え、80℃で70分間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮後
10 トルエンを加え、再び減圧下に濃縮し、3 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 2 - メチル - 2 - プロペン酸クロリド (2.21 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm :

2.24 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 6.94 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.01 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.14 (dd, $J=8.4, 2.0\text{Hz}$, 1H), 8.00 (s, 1H)

15

実施例 2 4

(E) - 5 (4) - [3 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 2 - メチル - 2 - プロペノイルアミノ] イミダゾール - 4 (5) - カルボキサミド (化合物 4 6)

20 3 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 2 - メチル - 2 - プロペン酸クロリド (500 mg) と 5 (4) - アミノイミダゾール - 4 (5) - カルボキサミド塩酸塩 (340 mg) にピリジン (5 ml) を加え125℃で2時間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮し、水を加え析出物を濾取した後、水及びジエチルエーテルで洗浄し、(E) - 5 (4) - [3 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 2 - メチル
25 - 2 - プロペノイルアミノ] イミダゾール - 4 (5) - カルボキサミド (610 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270MHz, DMSO-d_6) δ ppm :

2.19 (d, $J=1.0\text{Hz}$, 3H), 3.796 (s, 3H), 3.800 (s, 3H), 6.9-7.6 (m, 7H), 10.8 (s, 1H), 12.7 (brs, 1H)

実施例 2 5

(E) - 5 (4) - [3 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 2 - メチル - 2 -
5 プロペノイルアミノ] イミダゾール - 4 (5) - カルボキサミド塩酸塩 (化合物
4 7)

(E) - 5 (4) - [3 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 2 - メチル - 2 -
プロペノイルアミノ] イミダゾール - 4 (5) - カルボキサミド (580 mg)
にメタノール (5 ml) と 2 規定塩酸 (3.1 ml) を加え、2 時間攪拌した。反
10 応液を減圧下に濃縮し、(E) - 5 (4) - [3 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 2 - メチル - 2 - プロペノイルアミノ] イミダゾール - 4 (5) - カルボ
キサミド塩酸塩 (626 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270MHz, DMSO- d_6) δ ppm:

2.20 (s, 3H), 3.796 (s, 3H), 3.804 (s, 3H), 6.9-7.2 (m, 3H), 7.53 (s,
1H), 7.7-8.0 (br, 2H), 8.31 (s, 1H), 10.78 (s, 1H)

15

参考例 2 4

3 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 2 - ブテン酸

60%水酸化ナトリウム (500mg) にアルゴン気流中、乾燥テトラヒドロフラン
(10ml) を加えた。氷冷下、ジエチルホスホノ酢酸エチル (2.6 g) のテトラヒ
20 ドロフラン (5 ml) 溶液及び 3, 4 - ジメトキシアセトフェノン (2.0 g) のテ
トラヒドロフラン (5 ml) 溶液を順次加え、5 0 °C で 3 時間攪拌した。反応液を
氷冷後、塩化アンモニウム水溶液を加え減圧下に濃縮した。残渣に水を加え塩化
メチレンで抽出、水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。
残渣にメタノール (30ml) と 2 規定水酸化ナトリウム水溶液 (16.5ml) を加え、
25 室温で 1 8 時間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮し、残渣に水を加え、水層をジ
エチルエーテルで洗浄した後、濃塩酸で酸性にし、酢酸エチルで抽出した。酢酸
エチル層を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に濃縮し、3 - (3,
4 - ジメトキシフェニル) - 2 - ブテン酸 (1.1 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm:

2.59 (d, J=1.1Hz, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 6.15(d, J=1.1Hz, 1H),
6.88 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.03 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.13(dd, J=8.4, 2.2Hz, 1H)

参考例 2 5

5 参考例 2 4 と同様の方法で以下の化合物を合成した。

3 - (3, 4, 5 - トリメトキシフェニル) - 2 - ブテン酸

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm :

2.59 (d, J=1.2Hz, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.90 (s, 6H), 6.14(d, J=1.2Hz, 1H),
6.70 (s, 2H)

10

参考例 2 6

3 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 2 - ブテン酸クロリド

3 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 2 - ブテン酸 (1.07 g) にトルエン
(10 ml)、塩化チオニル (0.7 ml) 及びN, N - ジメチルホルムアミド (1
15 滴) を加え、80℃で100分間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮後トルエンを
加え、再び減圧下に濃縮して、3 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 2 - ブテ
ン酸クロリド (1.27 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm :

2.5-2.65 (m, 3H), 3.85-4.05 (m, 6H), 6.1-6.5 (m, 1H), 6.8-7.35 (m, 3H)

20

参考例 2 7

参考例 2 6 と同様の方法で以下の化合物を合成した。

3 - (3, 4, 5 - トリメトキシフェニル) - 2 - ブテン酸クロリド

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm :

25 2.54 (d, J=1.2Hz, 2H), 2.59 (d, J=1.3Hz, 1H), 3.7-4.0 (m, 9H), 6.15 (d,
J=1.3Hz, 0.34H), 6.42 (d, J=1.2Hz, 0.66H), 6.70 (s, 0.66H), 6.71 (s,
1.34H)

2 - メチルー 3 - (3, 4, 5 - トリメトキシフェニル) - 2 - プロペン酸クロ

リド

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm :

2.23 (d, $J=1.3\text{Hz}$, 3H), 3.90 (s, 6H), 3.91 (s, 3H), 6.70 (s, 2H), 7.98 (brs, 1H)

5

実施例 26

(E)-5(4)-[3-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-ブテノイルアミノ]イミダゾール-4(5)-カルボキサミド(化合物48)

3-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-ブテン酸クロリド(500 mg)と5
10 (4)-アミノイミダゾール-4(5)-カルボキサミド塩酸塩(340 mg)に
ピリジン(5 ml)を加え125℃で5時間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮し、
水を加え析出物を濾取した後、水およびジエチルエーテルで洗浄し、(E)-
5(4)-[3-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-ブテノイルアミノ]イ
ミダゾール-4(5)-カルボキサミド(670mg)を得た。

15 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm :

2.58 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 6.66 (s, 1H), 7.00(d, $J=8.0\text{Hz}$,
1H), 7.1-7.5 (m, 5H), 10.21 (s, 1H)

実施例 27

20 実施例26と同様の方法で以下の化合物を合成した。

(E)-5(4)-[3-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-2-ブテノイルアミノ]イミダゾール-4(5)-カルボキサミド(化合物49)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm :

2.59 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.85 (s, 6H), 6.64 (s, 1H), 6.91 (s, 2H), 7.1
25 -7.35 (m, 2H), 7.39 (s, 1H), 10.20 (s, 1H), 12.3-13.0 (br, 1H)

(E)-5(4)-[2-メチル-3-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-2-プロペノイルアミノ]イミダゾール-4(5)-カルボキサミド(化合物50)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm :

2.21 (d, $J=1.1\text{Hz}$, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.81 (s, 6H), 6.79 (s, 2H), 7.30 (brs, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.44 (brs, 1H), 7.49 (s, 1H), 10.83 (s, 1H), 12.71 (s, 1H)

5

実施例 2 8

(E) - 5 (4) - [3 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 2 - プテノイルアミノ] イミダゾール - 4 (5) - カルボキサミド塩酸塩 (化合物 5 1)

10 (E) - 5 (4) - [3 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 2 - プテノイルアミノ] イミダゾール - 4 (5) - カルボキサミド (600mg) にメタノール (10 ml) と 2 規定塩酸 (3.1ml) を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮し、(E) - 5 (4) - [3 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 2 - プテノイルアミノ] イミダゾール - 4 (5) - カルボキサミド塩酸塩 (520 mg) を得た。

15 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm :

2.59 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 6.74 (s, 1H), 7.01(d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.1-8.0 (m, 4H), 8.53 (s, 1H), 10.62 (s, 1H)

実施例 2 9

20 実施例 2 8 と同様の方法で以下の化合物を合成した。

(E) - 5 (4) - [3 - (3, 4, 5 - トリメトキシフェニル) - 2 - プテノイルアミノ] イミダゾール - 4 (5) - カルボキサミド塩酸塩 (化合物 5 2)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm :

25 2.59 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.85 (s, 6H), 6.71 (s, 1H), 6.92 (s, 2H), 7.6 - 7.8 (br, 2H), 8.25 (brs, 1H), 10.52 (s, 1H)

(E) - 5 (4) - [2 - メチル - 3 - (3, 4, 5 - トリメトキシフェニル) - 2 - プロペノイルアミノ] イミダゾール - 4 (5) - カルボキサミド塩酸塩 (化合物 5 3)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm :

2.21 (d, $J=1.3\text{Hz}$, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.81 (s, 6H), 6.79 (s, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.66 (brs, 2H), 7.95-8.15 (br, 1H), 10.77 (s, 1H)

5 実施例 30

血管平滑筋細胞増殖抑制試験

自然発症高血圧ラット (SHR) 胸部大動脈血管平滑筋細胞を *explant* 法にて分離し、96ウェルプレートに5000細胞/ウェルずつ加え、37℃、95%空気、5%炭酸ガスの条件下、10%ウシ胎児血清含有DMEM培養液中
10 で3日間培養した。3日後に各ウェルの培養液を薬物を含有させたDMEM培養液に交換し、トリチウム標識したチミジンを加え、24時間培養した。培養後、DNA分画に取り込まれた放射活性を測定し、細胞増殖活性の指標とした。なお、化合物の増殖抑制活性は無処置群に対し、50%阻害を示す濃度 (IC_{50})
15 で表した。その結果は以下の表の通りである。

15

20

25

化合物	50%阻害活性濃度 (IC_{50} , μM)
4	24
14	46
16	76
18	74
19	70
21	91
26	19
33	28
34	34
35	20
37	9
38	24

5

化合物	50%阻害活性濃度 (IC ₅₀ , μM)
4 1	2 0
4 5	6 0
5 1	2 6
5 2	1 8
5 3	2 4

実施例 3 1

10 急性毒性試験

雄性7週齢ICR系マウスを1群5匹として、4時間絶食後、0.5%カルボキシメチルセルロースナトリウムに懸濁した(E)-5-(4)-2-(3,4,5-トリメトキシシンナモイルアミノ)イミダゾール-4(5)-カルボキサミド塩酸塩を100、300、1000、2000mg/kg経口投与し、死亡の有無を検討したところ、2000mg/kg投与群においても死亡例は認められず、特に異常も発生しなかった。

15

処方例 1

細粒

20	主薬	100mg
	乳糖	600mg
	トウモロコシ澱粉	265mg
	ヒドロキシプロピルセルロース	30mg
	ステアリン酸カルシウム	5mg
25		(合計1000mg)

処方例 2

カプセル

主薬	100mg
結晶セルロース	50mg

カルメロースカルシウム	1 3 m g
ヒドロキシプロピルセルロース	4 m g
ステアリン酸カルシウム	3 m g
(合計 1 7 0 m g)	

5

10

15

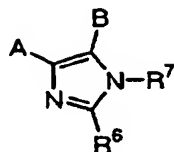
20

25

請 求 の 範 囲

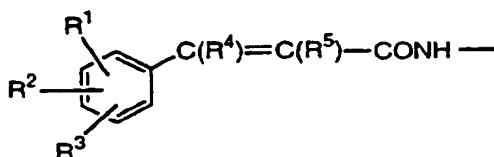
1. 一般式

5



〔式中のAおよびBは、どちらか一方が一般式

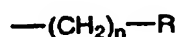
10



15

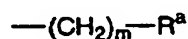
（式中のR¹は水素原子、ハロゲン原子、水酸基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ヒドロキシ低級アルコキシ基、シクロアルキルアルコキシ基、アラルキルオキシ基、低級アシル基、モノまたはジ低級アルキル置換アミノ基または低級アルコキシカルボニル基であり、R²およびR³は同じでも異なってもよく、それぞれ水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、シクロアルキルアルコキシ基またはアラルキルオキシ基であり、R⁴およびR⁵は同じでも異なってもよく、それぞれ水素原子または低級アルキル基である）で表される基であり、他方が置換基として、一般式

20



25

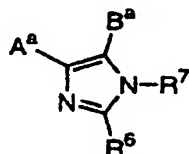
（式中のRは水酸基、アミノ基、モノまたはジ低級アルキル置換アミノ基であり、nは2～6の整数である）で表される基またはテトラゾリル基を有していてもよいカルバモイル基であり、R⁶は水素原子、低級アルキル基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基または置換基として、一般式



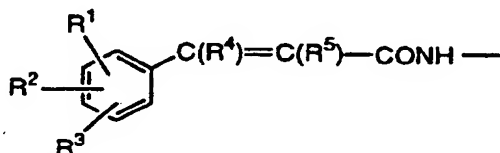
（式中のR^aは水酸基、アミノ基、モノまたはジ低級アルキル置換アミノ基であり、mは2～6の整数である）で表される基を有していてもよいカルバモイル基

であり、 R^7 は水素原子または置換基としてカルボキシル基または低級アルコキシカルボニル基を有していてもよい低級アルキル基である〕で表されるイミダゾール誘導体およびそれらの薬理学的に許容される塩。

5 2. 一般式

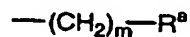


10 〔式中の A^a および B^a は、どちらか一方が一般式



15 (式中の R^1 は水素原子、ハロゲン原子、水酸基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ヒドロキシ低級アルコキシ基、シクロアルキルアルコキシ基、アラルキルオキシ基、低級アシル基、モノまたはジ低級アルキル置換アミノ基または低級アルコキシカルボニル基であり、 R^2 および R^3 は同じでも異なってもよく、それぞれ水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、シクロアルキルアルコキシ基またはアラルキルオキシ基であり、 R^4 および R^5 は同じでも異なってもよく、それぞれ水素原子または低級アルキル基である) で表される基であり、他方がカルバモイル基であり、 R^6 は水素原子、低級アルキル基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基または置換基として、一般式

25

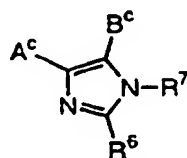


(式中の R^6 は水酸基、アミノ基、モノまたはジ低級アルキル置換アミノ基であり、 m は 2 ~ 6 の整数である) で表される基を有していてもよいカルバモイル基であり、 R^7 は水素原子または置換基としてカルボキシル基または低級アルコキシ

シカルボニル基を有していてもよい低級アルキル基である〕で表される請求項1記載のイミダゾール誘導体およびそれらの薬理学的に許容される塩。

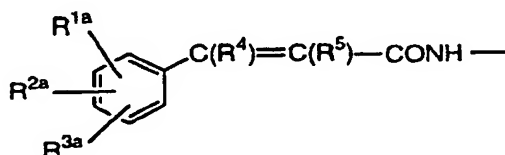
3. 一般式

5



〔式中の A^c および B^c は、どちらか一方が一般式

10



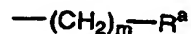
（式中の R^{1a} は水素原子、ハロゲン原子、水酸基、低級アルコキシ基またはヒドロキシ低級アルコキシ基であり、 R^{2a} および R^{3a} は同じでも異なってもよく、それぞれ水素原子または低級アルコキシ基であり、 R^4 および R^5 は同じでも異なってもよく、それぞれ水素原子または低級アルキル基である）で表される基であり、他方が置換基として、一般式

20



（式中の R は水酸基、アミノ基、モノまたはジ低級アルキル置換アミノ基であり、 n は2～6の整数である）で表される基またはテトラゾリル基を有していてもよいカルバモイル基であり、 R^6 は水素原子、低級アルキル基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基または置換基として、一般式

25

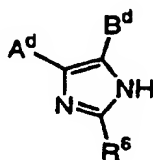


（式中の R^a は水酸基、アミノ基、モノまたはジ低級アルキル置換アミノ基であり、 m は2～6の整数である）で表される基を有していてもよいカルバモイル基であり、 R^7 は水素原子または置換基としてカルボキシル基または低級アルコキ

シカルボニル基を有していてもよい低級アルキル基である〕で表される請求項 1 記載のイミダゾール誘導体およびそれらの薬理学的に許容される塩。

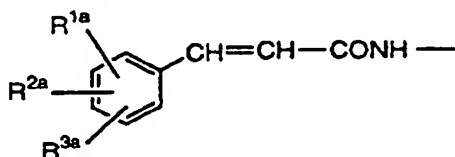
4. 一般式

5



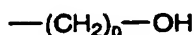
〔式中の A^d および B^d は、どちらか一方が一般式

10



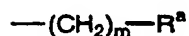
15

（式中の R^{1a} は水素原子、ハロゲン原子、水酸基、低級アルコキシ基またはヒドロキシ低級アルコキシ基であり、 R^{2a} および R^{3a} は同じでも異なってもよく、それぞれ水素原子または低級アルコキシ基である）で表される基であり、他方が置換基として、一般式



20

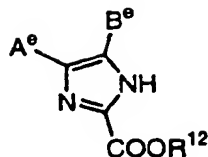
（式中の n は 2 ～ 6 の整数である）で表される基を有していてもよいカルバモイル基であり、 R^b は水素原子、低級アルキル基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基または置換基として、一般式



25

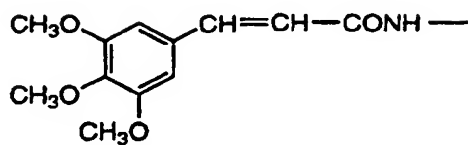
（式中の R^b は水酸基、アミノ基、モノまたはジ低級アルキル置換アミノ基であり、 m は 2 ～ 6 の整数である）で表される基を有していてもよいカルバモイル基である〕で表される請求項 3 記載のイミダゾール誘導体およびそれらの薬理学的に許容される塩。

5. 一般式



5

(式中の A^e および B^e は、どちらか一方が式

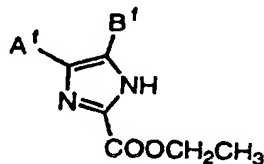


10

で表される基であり、他方がカルバモイル基であり、R¹²は低級アルキル基である) で表される請求項2または4記載のイミダゾール誘導体およびそれらの薬理学的に許容される塩。

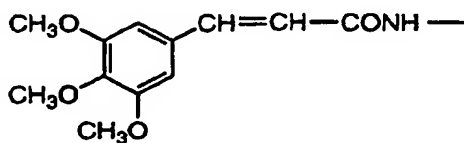
15

6. 一般式



20

(式中の A' および B' は、どちらか一方が式



25

で表される基であり、他方がカルバモイル基である) で表される請求項5記載のイミダゾール誘導体およびそれらの薬理学的に許容される塩。

7. 請求項1記載のイミダゾール誘導体またはそれらの薬理学的に許容される塩からなる医薬。

8. 請求項 2 記載のイミダゾール誘導体またはそれらの薬理学的に許容される塩からなる医薬。
- 5 9. 請求項 3 記載のイミダゾール誘導体またはそれらの薬理学的に許容される塩からなる医薬。
- 10 10. 請求項 4 記載のイミダゾール誘導体またはそれらの薬理学的に許容される塩からなる医薬。
11. 請求項 5 記載のイミダゾール誘導体またはそれらの薬理学的に許容される塩からなる医薬。
12. 請求項 6 記載のイミダゾール誘導体またはそれらの薬理学的に許容される塩からなる医薬。
- 15 13. 請求項 1 記載のイミダゾール誘導体またはそれらの薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する血管壁肥厚抑制剤。
- 20 14. 請求項 2 記載のイミダゾール誘導体またはそれらの薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する血管壁肥厚抑制剤。
15. 請求項 3 記載のイミダゾール誘導体またはそれらの薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する血管壁肥厚抑制剤。
- 25 16. 請求項 4 記載のイミダゾール誘導体またはそれらの薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する血管壁肥厚抑制剤。
17. 請求項 5 記載のイミダゾール誘導体またはそれらの薬理学的に許容される

塩を有効成分として含有する血管壁肥厚抑制剤。

18. 請求項6記載のイミダゾール誘導体またはそれらの薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する血管壁肥厚抑制剤。

5

19. 請求項1記載のイミダゾール誘導体またはそれらの薬理学的に許容される塩を投与することによる血管内膜細胞過剰増殖に起因する疾患の予防または治療方法。

10

20. 血管内膜細胞過剰増殖に起因する疾患の予防または治療用の製剤の製造のための請求項1記載のイミダゾール誘導体またはそれらの薬理学的に許容される塩の使用。

15

21. 請求項1記載のイミダゾール誘導体またはそれらの薬理学的に許容される塩の血管壁肥厚抑制剤としての使用。

20

25



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP97/00533

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER Int. C1 ⁶ C07D233/64 106, C07D233/90, A61K31/415 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) Int. C1 ⁶ C07D233/64 106, C07D233/90, A61K31/415 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CAS ONLINE		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP, 4-154720, A (Terumo Corp.), May 27, 1992 (27. 05. 92) (Family: none)	1-18, 20, 21
A	JP, 7-89938, A (Hoechst AG.), April 4, 1995 (04. 04. 95) & EP, 640593, A	1-18, 20, 21
A	JP, 7-109251, A (Hoechst AG.), April 25, 1995 (25. 04. 95) & EP, 640588, A	1-18, 20, 21
A	F.E. Nielsen et al., Phosphorus pentoxide in organic synthesis. I. Phosphorus pentoxide- amine hydrochloride mixtures as reagents in a new synthesis of hypoxanthines., Tetrahedron, Vol. 38, No. 10 (1982) p. 1435-1441	1-18, 20, 21
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search May 27, 1997 (27. 05. 97)		Date of mailing of the international search report June 3, 1997 (03. 06. 97)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office Facsimile No.		Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP97/00533

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 19
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claim 9 pertains to methods for treatment of the human or animal body by therapy.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl. ° C07D233/64 106, C07D233/90, A61K31/415

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl. ° C07D233/64 106, C07D233/90, A61K31/415

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAS ONLINE

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP, 4-154720, A (テルモ株式会社) 27. 5月. 1992 (27. 05. 92) (ファミリーなし)	1-18, 20, 21
A	JP, 7-89938, A (ヘキスト・アクチエングゼルスシャフト) 4. 4月. 1995 (04. 04. 95) & EP, 640593, A	1-18, 20, 21
A	JP, 7-109251, A (ヘキスト・アクチエングゼルスシャフト) 25. 4月. 1995 (25. 04. 95) & EP, 640588, A	1-18, 20, 21
A	F.E.Nielsen et al., Phosphorus pentoxide in organic synthesis. I. Phosphorus pentoxide-amine hydrochloride mixtures as reagents in a new synthesis of hypoxanthines., Tetrahedron, Vol. 38, No. 10 (1982) p. 1435-1441	1-18, 20, 21

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

27. 05. 97

国際調査報告の発送日

03.06.97

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

富士 美香

印

4C

9551

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの1の続き)

法第8条第3項(PCT17条(2)(a))の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 19 は、この国際調査機関が調査することを要しない対象に係るものである。
つまり、
請求の範囲19の発明は、治療による人体又は動物の体の処置方法に関するものである。
2. ☐ 請求の範囲 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの2の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるときの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。